

**Zur Frage einer
spezifischen Farbreaktion des Harnes
bei Karzinomträgern
des Magen-Darmtraktes**

von

KARL RUHL

Aus der I. Medizinischen Klinik
des Städtischen Krankenhauses Nürnberg
Vorstand: Medizinaldirektor Prof. Dr. med. habil. D. Jahn

**Zur Frage einer
spezifischen Farbreaktion des Harnes
bei Karzinomträgern
des Magen-Darmtraktes**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät an der
Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen

Vorgelegt von
Karl Ruhl
aus Nürnberg

ERLANGEN 1956



Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen.

Dekan: Prof. Dr. med. C. Korth

1. Referent: Prof. Dr. med. D. Jahn

2. Referent: Prof. Dr. med. N. Henning

Tage der mündlichen Prüfung: 7., 10. u. 13. September 1956

INHALT

	Seite:
Zusammenfassung	5
I. Problemstellung	6
II. Treffsicherheit und diagnostische Bedeutung der Methodik	7
III. Zur Chemie der Gutschmidtschen Reaktion	11
IV. Diskussion	17
Tabelle 1	19
Literaturverzeichnis	24
Lebenslauf	25



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546223_0105

Zusammenfassung.

Die Arbeit untersucht eine neue von Dr. G u t s c h m i d t angegebene Farb-reaktion aus dem Harn, die spezifisch für die Diagnostik von Karzinomen des Magen-Darmtraktes sein soll. Die qualitative Originalreaktion wird zu einem quantitativen kolorimetrischen Verfahren ausgearbeitet, mit dem ein Versuchsgut von 304 Patienten der verschiedensten Krankheitsgruppen untersucht wird. Die statistische Analyse zeigt, daß keine 1:1-Relation zwischen der Gutschmidtschen Reaktion und dem Vorhandensein eines Magen-Darmkarzinoms besteht. Die statistische Analyse weist weiterhin nach, daß es sich bei der angegebenen Reaktion um keine karzinom-spezifische diagnostische Methodik handeln kann, daß aber relativ häufig bei Karzinomkranken ein positiver Ausfall der Reaktion nachgewiesen wird. Diese Tatsache führt zur Frage nach der Chemie der Gutschmidtschen Reaktion, die analytisch im dritten Teil der Arbeit aufgeklärt wird. Hier wird gezeigt, daß mit dem Gutschmidtschen Reagenz keine karzinomspezifischen Körper, sondern lediglich „Indikan“ = Indoxylschwefelsäure nachgewiesen wird. Die Diskussion setzt sich mit der Tatsache der häufigen „Indikan“urie bei Magen-Darmkarzinomkranken auseinander und weist darauf hin, daß eine endogene, d. h. metabolische Entstehung des Indikans in solchen Fällen gedacht werden sollte. Sie wirft die Frage auf, ob zwischen der Entstehung des Magen-Darmkarzinoms einerseits und der vermehrt nachzuweisenden Indolbildung andererseits ein Kausalzusammenhang besteht, und erörtert die Möglichkeit, die abnorme Indolbildung in manchen Fällen von Karzinomen des Magen-Darmtraktes vor die Entstehung der Geschwulst zu setzen.

I. Problemstellung.

Der Arbeitskreis um Prof. Dr. Fischer hat in jüngster Zeit eine Methodik zugänglich gemacht, die auf relativ einfache Weise die Differential- bzw. Frühdiagnose von Karzinomen des Magen-Darmtraktes erlauben soll (1). Trotz der Einfachheit der angegebenen Reaktion wird eine Treffsicherheit von bis zu 86% angegeben. Bei der Bedeutung einer derartigen chemischen oder biochemischen Methodik der Laboratoriumsdiagnostik von Magen-Darmkarzinomen in jedem Stadium braucht die Notwendigkeit der Nachprüfung dieser Ergebnisse nicht weiter erhärtet zu werden. Aus der Arbeit kann entnommen werden, daß nach Zusetzen eines in der Arbeit nicht definierten Reagenzes zum Harn Krebskranker ein roter Farbstoff gebildet wird, der mit Amylalkohol ausgeschüttelt werden kann. Die Reaktion wird im einzelnen wie folgt beschrieben (l. c. 1):

Der zu untersuchenden Urinprobe wird etwa $\frac{1}{10}$ Raumteil des Reagenzes begefügt; im allgemeinen genügen 20 ccm Harn, versetzt mit 2—3 ccm Reagenz. Nach Umschütteln bleibt die Probe 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und wird dann zehn Minuten lang in ein Wasserbad von 40° C gebracht. Anschließend wird der so vorbehandelte Harn mit einigen ccm reinem Amylalkohol im Reagenzglas kräftig ausgeschüttelt. Sobald sich nach dem Ausschütteln der Harn im Reagenzglas abgesetzt hat, bemerkt man bei positivem Ausfall der Probe eine Rottfärbung der überstehenden Amylalkoholschicht, die das Vorhandensein eines malignen Neoplasmas anzeigen soll.

Es ist zweckmäßig, daneben noch einen Blindversuch anzustellen, indem man eine gleiche Menge Harn ohne Zusatz von Reagenz in einem zweiten Reagenzglas mit Amylalkohol allein ausschüttelt. Aus dem Vergleich der beiden Gläser ergibt sich die Möglichkeit einer besseren Beurteilung der Farbänderung.

Die genaue Zusammensetzung des verwendeten Reagenzes ist dem Autor der Dissertation (1) anscheinend nicht bekannt. Für den Zweck der klinischen Prüfung wurde uns aber dankenswerter Weise durch Herrn Dr. Gutschmidt eine größere Versuchsmenge des gleichen Reagenzes zur Verfügung gestellt. Das Reagenz wurde von Herrn Dr. Gutschmidt selbst entwickelt; deswegen wird die Reaktion im folgenden als „Gutschmidtsche Reaktion“ (GR) bezeichnet. Die hier vorgelegte Arbeit erweitert nun die Problemstellung der zitierten Dissertation. Es wird gefragt:

1. Lassen sich die Befunde von Kreiße [1] bestätigen, und ergeben quantitative Untersuchungen durch Kolorimetrie des gebildeten Farbstoffes präzisere Aussagemöglichkeiten über das Vor- oder Nichtvorliegen einer „positiven Reaktion“? (Treffsicherheit und Trennschärfe.)

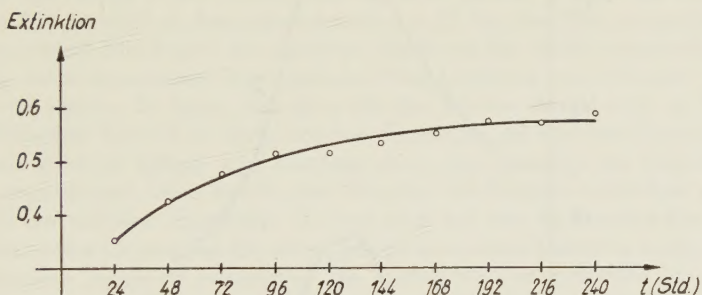
2. Ist es möglich, über die in der Dissertation Kreißel angedeuteten Hypothesen hinaus Aufschluß über die Natur des gebildeten Farbstoffes zu gewinnen? Insbesondere handelt es sich hier tatsächlich um karzinomspezifische Reaktionsprodukte, die durch die GR nachgewiesen werden? (Spezifität.)

II. Treffsicherheit und diagnostische Bedeutung der Methodik.

Voruntersuchungen haben zunächst ergeben, daß die Farbtiefe der GR auch bei Einhalten der Originalvorschrift noch nach Tagen zunimmt. Die Abbildung 1 zeigt ein Beispiel, das eine Extinktionszunahme bei 5000 Å noch 240 Stunden nach Ansetzen der Reaktion erkennen läßt.

Abbildung 1

Extinktionswerte eines mit Gutschmidtschem Reagenz versetzten Harnes bei Zimmertemperatur im Verlauf von 240 Stunden (5000 Å)



Es lag daher die Annahme nahe, daß die von Dr. Gutschmidt angegebenen Bedingungen die Farbstoffentwicklung nicht zu Ende führen, da die Reaktionsgeschwindigkeit zu gering ist, um den Endpunkt der Farbstoffentwicklung in den geforderten 24 Stunden zu erreichen. Deshalb wurde die Originalvorschrift — auch im Hinblick auf die vorgesehene Kolorimetrie — wie folgt abgeändert:

4 ml Harn werden mit 0,5 ml Reagenz versetzt, umgeschüttelt und zehn Minuten in ein siedendes Wasserbad gestellt; nach dem Abkühlen wird mit einem gleichen Volumen Amylalkohol ausgeschüttelt und zentrifugiert. Die amyalkoholische Schicht wird abgehoben und in einer Küvette von 0,5 cm Schichtdicke bei 5000 Å photometriert.

Vergleichende spektralphotometrische Untersuchungen haben gezeigt, daß bei Ausführung der von Dr. Gutschmidt angegebenen Originalmethode und der hier angewandten Modifikation, mit Ausnahme der Größe der Extinktion immer ein gleiches Absorptionsspektrum des Farbstoffes entsteht. Das Maximum der Absorption lag in beiden Fällen bei 5000 Å. Bei beiden Methoden bildet sich also der gleiche Farbstoff (Abb. 2).

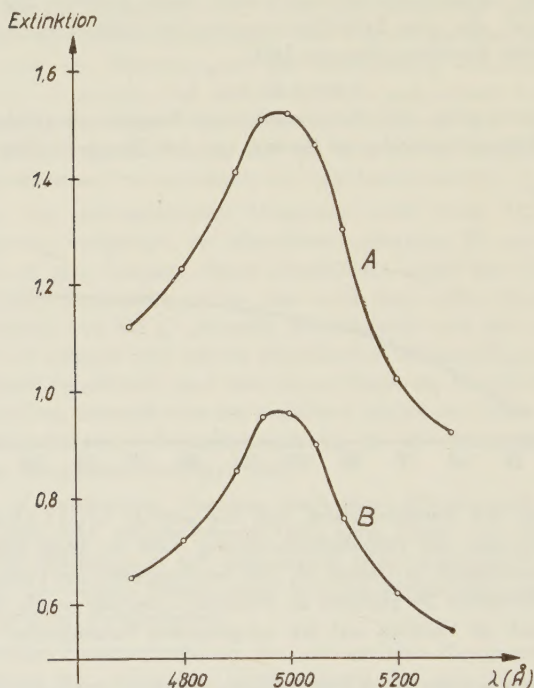
Abbildung 2

Absorptionsspektren von amylnalkoholischen Farbstofflösungen, die nach der Gutschmidtschen Methode und der von uns angegebenen Modifikation entstanden sind:

4 ml Harn, 1,5 ml Reagenz, 4 ml Amylnalkohol

A) 10 Minuten siedendes Wasserbad.

B) 24 Stunden Zimmertemperatur, danach 10 Minuten 40° C.



Die im Anhang beigefügte Tabelle 1 enthält nun die Extinktionswerte von 304 nach dem von uns angegebenen Verfahren durchgeführten Einzeluntersuchungen. Aus ihr ist zu entnehmen, daß in der Tat bei Karzinomen des Magen-Darmtraktes relativ hohe Extinktionen in den genannten Spektralbereichen gemessen werden können. Sie liegen in der Größenordnung zwischen 0,5 und 2,00, wobei eine untere Grenze der Extinktion, die das Urteil positiv oder negativ im Sinne des Vorliegens eines Karzinoms zuläßt, zunächst noch nicht angegeben werden kann. Deswegen werden in der Tabelle 2 willkürlich drei derartige Grenzen festgesetzt (Extinktionen 0,5, 0,75 und 1,00) und entsprechend die prozentuale Treffsicherheit der Reaktion errechnet.

Tabelle 2

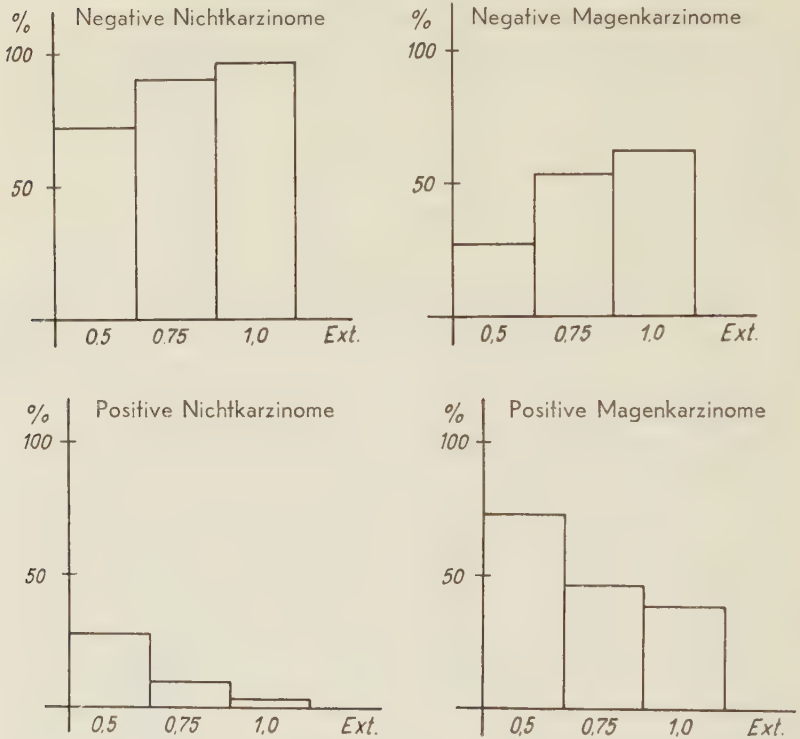
Prozentuale Treffsicherheit der GR bei Extinktionen 0,5, 0,75 und 1,00

	absol. %		absol. %		absol. %			
	0,5		0,75		1,00			
positiv bei Nichtkarzinom	67	27,9	23	9,6	9	3,8	} 240	} 304
negativ bei Nichtkarzinom	173	72,1	217	90,4	231	96,2		
positiv bei Karzinom	36	56,2	25	39,1	19	29,7	} 64	}
negativ bei Karzinom	28	43,8	39	60,9	45	70,3		
positiv bei Magenkarzinom	19	73,1	12	46,2	10	38,5	} 26	
negativ bei Magenkarzinom	7	26,9	14	53,8	16	61,5		
positiv bei Darmkarzinom	10	50,0	8	40,0	5	25,8	} 20	
negativ bei Darmkarzinom	10	50,0	12	60,0	15	74,2		

Aus der Tabelle 2 geht hervor, daß bei einer unteren Grenze der Extinktion von 0,5 die nicht an Karzinom Erkrankten in 27,9% der Fälle ein positives Ergebnis zeigen. Die Anzahl der positiven Ergebnisse bei Nichtkarzinomträgern sinkt ab, wenn die unteren Grenzwerte auf eine Extinktion von 0,75 bzw. 1,00 festgesetzt werden. Es finden sich dann bei der gleichen Anzahl nicht an Karzinom Erkrankter 9,6% bzw. 3,8% positiver Ergebnisse der Reaktion. Dieser anscheinend günstige Befund wird allerdings durch das Verhalten der Karzinomträger eingeschränkt. Denn ähnlich dem Verhalten der Nichtkarzinomträger sinkt die Zahl der positiven Ergebnisse (Treffer) auch bei den Karzinomkranken, je höher die untere Grenze der Extinktion gesetzt wird. Damit häufen sich aber die Fehldiagnosen. Vergleicht man nämlich die Spalten mit einer Extinktion von 1,00 untereinander, so finden sich bei Karzinomträgern überhaupt 70,3% Versager, bei Magenkarzinom 61,5% Versager, wobei darauf hingewiesen werden muß, daß für die in der Tabelle 2 vorgelegten Statistik jeweils die Zeilensumme, d. h. die Summe der Fälle in der entsprechenden Gruppe, der Indexbildung zugrunde gelegt wird. Weiterhin geht aus der Tabelle 2 hervor, daß die Treffsicherheit der Methodik relativ gering ist. So werden bei einer Grenze der Extinktion von 0,5 genau 50% der Darmkarzinome übersehen; dieser prozentuale Anteil steigt an, je strenger das Kriterium des positiven Ausfalles gesetzt wird. Diese Erscheinung ist bei jeder Art von Karzinom nachzuweisen, auch bei dem Karzinomtyp, für den die GR als spezifisch gilt, beim Magenkarzinom. Rein vom Statistischen her ist also zu folgern, daß die Farbstoffbildung für Karzinomträger nicht spezifisch ist. Denn wäre dies der Fall, so müßte beim Anlegen eines strengeren Kriteriums der Bruchteil der positiven Ausfälle konstant bleiben oder nur gering abnehmen. Eine Selektion durch Erhöhen der positiven Grenzwerte erfolgt zwar bei den Nichtkarzinomträgern, da hier der positive Anteil mit Einsetzen höherer Grenzwerte abnimmt und der negative Anteil zunimmt. Den Typus, den die Nichtkarzinomträger bei Erhöhung der unteren Grenzwerte darstellen, spiegeln aber auch ganz analog die Karzinomträger wieder (Abb. 3).

Abbildung 3

Prozentuale Treffer der GR bei Karzinomträgern und Nichtkarzinomträgern in den Extinktionswerten 0,5, 0,75 und 1,00



Daraus ergibt sich:

1. Bei der Gutschmidtschen Reaktion bildet sich mit dem Harn einer Anzahl von Nichtkarzinomträgern und Karzinomträgern ein roter Farbstoff, dessen maximale Extinktionen bei 5000 Å liegen.
2. Der prozentuale Anteil, in dem dieser Farbstoff in höheren Konzentrationen gefunden wird, ist bei Karzinomträgern, vor allem bei Karzinomen des Magen- und Darmtraktes, höher als bei Nichtkarzinomträgern.
3. Eine Spezifität der Reaktion auf Karzinom besteht nicht.
4. Die Wahrscheinlichkeit des Nachweises eines Magenkarzinoms durch die GR ist bei einer Extinktion von 1,00 (dies entspricht etwa einem positiven Ausfall der Reaktion nach der Gutschmidtschen Originalmethode) statistisch 40:60.

Aus dem statistischen Material läßt sich zusammenfassend folgern, daß die GR diagnostisch zunächst nur von minderem Wert sein kann, da sie nur geringe Selektivität und keine absolute Spezifität besitzt. Aus dem Versuchsgut kann aber weiterhin abgeleitet werden, daß bei Karzinomträgern relativ häufig eine Verbindung ausgeschieden wird, die mit dem Gutschmidtschen Reagenz eine Rotfärbung ergibt. Es besteht also tatsächlich eine gewisse Koppelung zwischen Farbstoffbildung und Karzinommanifestation, die enger ist, als diejenige bei Nichtkarzinomträgern. Diese Koppelung ist zwar nicht so eng, daß sie als Differentialdiagnostikum großen Wert besitzt, sie ist aber immerhin von physiologischem Interesse. Deswegen soll im nächsten Abschnitt versucht werden, die Chemie der Reaktion zu klären.

III. Zur Chemie der Gutschmidtschen Reaktion.

Da über die Zusammensetzung des Reagenzes nach Gutschmidt keine Auskunft zu erhalten war, wurde dieses einem qualitativen Analysengang unterworfen. Die Tabelle 3 gibt über die bei der Analyse gefundenen Inhaltsstoffe Auskunft.

Tabelle 3
Analyse des Gutschmidtschen Reagenzes:

Ag	—	CO ₃	—	NO ₂	—
Hg ₂	—	S	—	SO ₃	—
Pb	—	F	—	S ₂ O ₃	—
Fe	—	SiO ₃	—	P ₂ O ₇	—
Cd	—	PO ₄	—	PO ₃	—
Sn	—	BO ₃	—	C ₂ O ₄	—
As	—	CrO ₄	—	C ₄ H ₄ O ₆	—
Sb	—	AsO ₃	—	CH ₃ COO	—
Cu	—	AsO ₄	—	HCOO	—
Bi	—	SO ₄	+ +		
Fe	—	SiF ₆	—		
Ni	—	Br	—		
Co	—	J	—		
Mn	—	(Fe(CN) ₆)	—		
Cr	—	(Fe(CN) ₆)	—		
Zn	—	CNS	—		
Al	—	CN	—		
Ba	—	Cl	—		
Sr	—	OCI	—		
Ca	—	ClO ₃	—		
Mg	—	ClO ₄	—		
K	—	BrO ₃	—		
Na	—	JO ₃	—		
NH ₄	—	NO ₃	—		

Danach sind nur SO_4 -Ionen nachzuweisen. Die Titration ergibt eine 5.8-n Schwefelsäure. Auffällig am Gutschmidtschen Reagenz ist nur die hohe Säurekonzentration. Es erscheint wahrscheinlich, daß die Säure allein den wesentlichen Faktor am Zustandekommen der Reaktion darstellt. Deswegen sind zunächst vergleichende Untersuchungen mit Mineralsäuren gleicher Normalität durchgeführt worden. Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4

Vergleichende spektralphotometrische Untersuchungen nach Einwirkung von Gutschmidts Reagenz und 5.8-n Mineralsäuren auf Harn unter gleichen Bedingungen — Extinktion bei 5000 Å.

	Reagenz	5.8-n H_2SO_4	5.8-n HCl	5.8-n HNO_3
Po.	0.75	0.79	1.20	1.05
Sch.	0.41	0.40	0.50	0.75
Za.	0.43	0.44	0.52	0.56
Ho.	0.65	0.63	0.74	0.74
Ma.	2.00	2.00	2.00	2.00
Fe.	1.05	1.05	1.40	1.40
St.	0.51	0.52	0.67	0.59
Hu.	0.66	0.65	0.73	0.64
Ge.	0.31	0.32	0.40	0.46
Ri.	0.41	0.42	0.57	0.59

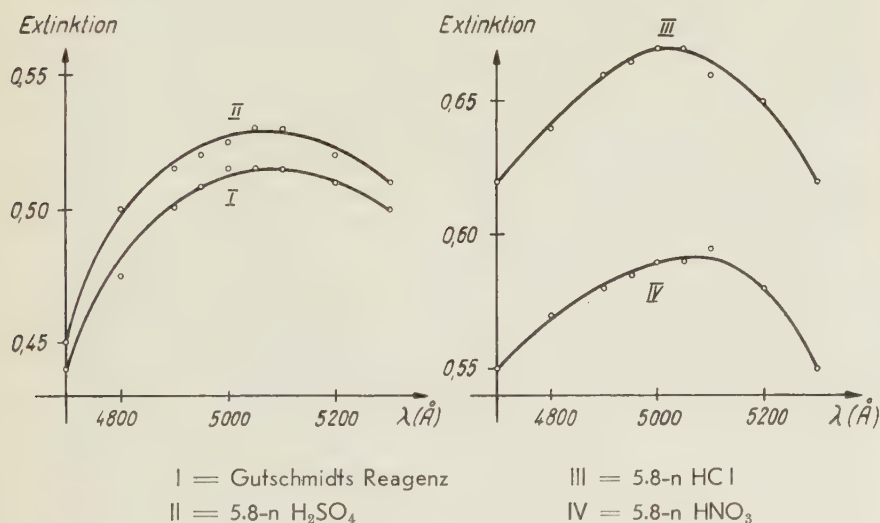
Es zeigt sich, daß mit allen drei Mineralsäuren ähnliche Extinktionen sowie identische Absorptionsspektren (Abb. 4) erhalten werden, wie mit dem Reagenz nach Gutschmidt; insbesondere fällt auf, daß die Extinktionswerte, die mit reiner Schwefelsäure zustande kommen, mit denen praktisch übereinstimmen, die nach Anstellen der GR zu messen sind. (Abbildung 4 siehe Seite 13.)

Aus diesen Untersuchungen kann geschlossen werden, daß die Reaktion allein durch die 5.8-n Schwefelsäure bewirkt wird. Bei der GR handelt es sich also um eine Farbreaktion, die durch Einwirken verhältnismäßig starker Schwefelsäure auf den Harn zustande kommt. Diese Tatsache schließt eine ganze Reihe von Hypothesen aus, die insbesondere in der Kreifzelschen Dissertation bezüglich des Mechanismus der GR zur Diskussion gestellt worden sind. So kann es sich beispielsweise nicht um den Nachweis atypischer Eiweißspaltprodukte handeln (l. c. 1); denn es ist bis jetzt kein Verfahren bekannt oder auch nur denkbar, wie der Typus eines Eiweißmoleküls oder seiner Abbaustufen einfach mit

starken Mineralsäuren bestimmt werden könnte. Es muß vielmehr angenommen werden, daß die Reaktion niedermolekulare Verbindungen nachweist, über deren Herkunft zunächst nichts bekannt ist. Jedenfalls können aber niedermolekulare Verbindungen, gleichgültig welcher Art sie auch sein mögen, nicht mehr typisch für Karzinomeiweiß sein; denn die Zusammensetzung der Eiweißkörper einer Karzinomzelle entspricht auch nach den neuesten Untersuchungen hinsichtlich der niedermolekularen Verbindungen — vielleicht mit Ausnahme deren sterischer Konfiguration (2—5, 6) — denen einer normalen Körperzelle. In Anbetracht der hohen Säurekonzentration kommt ein Fermentnachweis ähnlich der Abderhalden-schen Reaktion (7) ebenfalls nicht in Frage.

Abbildung 4

Absorptionsspektren, die nach Einwirken von Gutschmidts Reagenz und 5.8-n Mineralsäuren auf den Harn unter gleichen Bedingungen entstehen.



Nachfolgend (Tabelle 5) sind zunächst diejenigen Farbreaktionen des Harnes zusammengestellt, die unter Mitwirkung von Mineralsäuren rote Färbungen ergeben, wobei die Tabelle keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt.

Tabelle 5

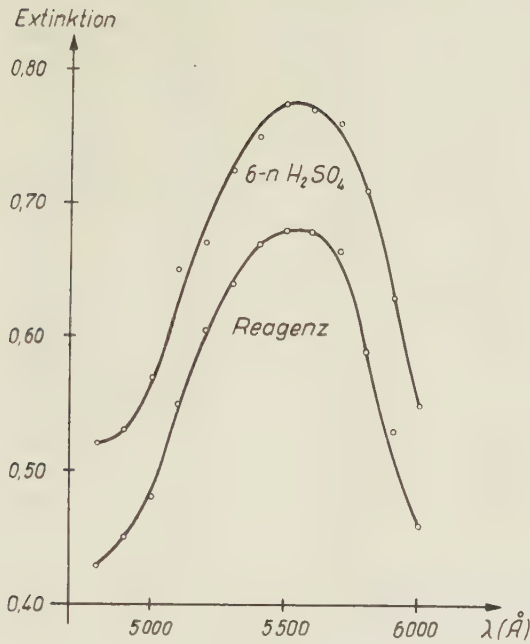
Harnreaktionen, die eine Rotfärbung ergeben:

Tyrosin	Millons Reagenz (salpetrige Säure enthaltende Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd) → Rotfärbung (8).
Indoxylschwefelsäure	Mineralsäuren → Rotfärbung Indigorot (9).
Pentosen	Mineralsäuren → Furfurol; Furfurol + essigsäures Anilin → Rotfärbung (10).
„Eiweißzerfallsprodukte“	Diazoreaktion (I. Natriumnitritlösung, II. Sulfanilsäurelösung in Salzsäure, III. Ammoniak) → Rotfärbung (11).

Alle vier Reaktionen könnten nun Anomalien des Stoffwechsels von Karzinomkranken aufdecken und damit mehr oder weniger diagnostische Bedeutung besitzen. Von der Diazoreaktion ist dies bereits bekannt (11). Der Tyrosin-Stoffwechsel bei Magen-Darm-Karzinomkranken wurde noch wenig untersucht. Eine erhöhte Ausscheidung von Pentosen wäre bei gesteigertem Zerfall von Karzinomgewebe denkbar; denn die Pentosen stammen im wesentlichen aus dem Struktureiweiß der Zellkerne (Oxyribonukleinsäure und Desoxyribonukleinsäure). Gerade die Pentosen aber verdienen im Zusammenhang mit der GR eine besondere Diskussion, da der positive Ausfall (I. c. 1) zum Teil auf einem vermehrten Auftreten von Oxyproteinsäuren im Harn Karzinomkranker beruhen soll. Nun stellen die Oxyproteinsäuren tatsächlich ein Gemenge aus Harnstoff und wenigen noch unbekannten Kohlehydraten dar (12), unter denen möglicherweise Pentosen auftreten könnten. Trotzdem kommt als Träger der Reaktion weder Tyrosin noch die Gruppe der Pentosen bzw. Oxyproteinsäuren in Frage, da beide mit Mineralsäuren allein keine Rotfärbung ergeben. Aus den gleichen Gründen kann ausgeschlossen werden, daß die GR eine modifizierte Diazoreaktion darstellt. Als einzige Verbindung, die mit reinen Mineralsäuren eine Rotfärbung ergibt, bleibt die Indoxylschwefelsäure. Dieser per exclusionem geführte Beweis für die Identität des durch die GR erhaltenen Farbstoffes mit Indigorot kann durch das Ergebnis zweier Versuchsreihen völlig gesichert werden. Experimentell läßt sich nämlich ermitteln:

- A. Synthetisch dargestelltes Indoxyl ergibt mit Gutschmidts Reagenz einen rot-violetten Farbstoff, der sich mit Amylalkohol ausschütteln läßt. Die Untersuchung der Absorptionsspektren des Indoxyl bei Ansetzen der Reaktion mit Gutschmidts Reagenz wie mit reiner Schwefelsäure ergibt eine völlige Identität, wie aus Abbildung 5 ersichtlich ist.

Abbildung 5



Daß das Maximum der Extinktion nicht bei 5000 Å liegt, wie nach Anstellen der Reaktion aus dem Harn, ist darauf zurückzuführen, daß bei der Verwendung von synthetischem Indoxyl die reduzierenden Substanzen des Harnes fehlen, die Reaktion also von Indigorot gegen Indigoblau verschoben ist.

- B. Eine Reihe vergleichender Untersuchungen zwischen GR einerseits und Obermayerscher Reaktion [modifiziert nach Böhm (13)] andererseits läßt eine Parallelität der Extinktionen der beiden Reaktionen erkennen (Tabelle 6). Da aber die Obermayersche Reaktion für Indoxylschwefelsäure spezifisch ist, muß wie unter A geschlossen werden, daß auch die Gutschmidtsche Reaktion Indoxylschwefelsäure nachweist.

Tabelle 6

Vergleichende Untersuchungen der Extinktionen zwischen GR und Obermayerscher Reaktion (modifiziert nach Böhm):

Nr. (Tab. 1)	Ext. GR (5000 Å)	Ext. Oberm. (5700 Å)	Nr. (Tab. 1)	Ext. GR (5000 Å)	Ext. Oberm. (5700 Å)
133	0.26	0.22	150	0.54	0.21
134	0.54	0.39	151	0.22	0.21
135	0.29	0.24	152	0.32	0.30
136	0.34	0.22	153	0.25	0.25
137	0.39	0.26	154	0.18	0.14
138	0.34	0.23	155	0.14	0.16
139	0.24	0.23	156	0.31	0.26
140	0.15	0.12	157	0.36	0.39
141	0.18	0.16	158	0.20	0.08
142	0.40	0.22	159	0.44	0.32
143	1.00	0.85	160	0.47	0.38
144	0.48	0.35	161	0.45	0.23
145	0.16	0.13	162	0.18	0.08
146	0.70	0.39	163	0.30	0.21
147	0.92	0.40	164	0.19	0.14
148	0.68	0.39	165	1.90	1.90
149	0.40	0.39	166	1.90	0.72

Bei den durchgeführten Paralleluntersuchungen finden sich als Ausnahmen die Nr. 146, 147, 148 und 150, bei denen die Extinktionen der GR viel größer sind als die der Obermayerschen Reaktion. Diese Unterschiede sind wahrscheinlich auf Farbstoffbildung nach Pyramidonverabreichung zurückzuführen (Rubazonsäure).

Zur Chemie der GR ergibt sich demnach zusammenfassend:

1. Die GR weist Indoxylschwefelsäure (= „Indikan“) als Indigorot nach.
2. Die Extinktionen der Obermayerschen Reaktion wie die der Gutschmidtschen verlaufen, gleichen Harn vorausgesetzt, parallel.
3. Aus 1 und 2 geht hervor, daß die Gutschmidtsche Reaktion kein spezifisches Karzinom-Eiweiß oder ein Spaltprodukt eines solchen hypothetischen Körpers nachweist.

Damit wird aber die im zweiten Abschnitt nachgewiesene Nichtspezifität der Reaktion auch durch die Aufklärung ihrer Chemie erhärtet.

IV. Diskussion.

Mit der Tatsache, daß sich die GR als eine Reaktion auf Indoxylschwefelsäure (= „Indikan“) ausweist und daß rein statistisch ihre diagnostische Schärfe nur gering ist, erhebt sich die Frage, inwieweit die Reaktion in Bezug auf das Schlüsselproblem, nämlich Diagnostik des Magen-Darm-Karzinoms, jetzt noch von Wert sein kann. Die Problemstellung verschiebt sich selbstverständlich weiter, wenn berücksichtigt wird, daß nun nicht mehr über eine unbestimmte karzinomspezifische Substanz hypothetisiert werden muß. Diskussionsgrundlage bildet deswegen der Fragenkomplex:

Was ist über die Indikanurie des Karzinomkranken bekannt?

Welche Relation besteht zwischen Karzinomerkrankung und Indikanurie?

Ist diese Relation eine rein symptomatische oder lassen sich Anhaltspunkte finden, die auf eine kausale Beziehung hinweisen?

Bei der Abhandlung dieser Fragen fällt zunächst auf, wie wenig in den letzten zwanzig Jahren über die Indikanurie besonders als klinisches Symptom gearbeitet worden ist. Außer den beiden Monographien von Baar (1912, 1922), (14, 15), den Arbeiten von Frenkel und Franco (1920) (16) liegen eingehendere Untersuchungen nur von Becher (1937), (17—19) vor. Eine der letzten Arbeiten, die sich mit diesem Gebiet beschäftigt, ist 1951 erschienen und untersucht die Indikanurie des Säuglings, hat also nicht direkt mit der Problemstellung der hier vorgelegten Arbeit zu tun (20). Über Indikanurie bei Magen-Darmkarzinom konnten keine Arbeiten gefunden werden, die das Problem quantitativ behandeln. Man muß daher als Diskussionsgrundlage versuchsweise auf die schon 1920 gültige Einteilung der Indikanurie bzw. der Indikanbildung zurückgreifen, in der drei Formen unterschieden werden, nämlich:

1. die intestinale Indikanurie
2. die septische (Mac Kee), identisch mit der extraintestinalen (De Santos Saxe)
3. die metabolische Indikanurie (Hoppe-Seyler), (zitiert nach Baar, l. c. 15, S. 144).

Von diesen drei Formen findet in der modernen Literatur anscheinend nur die intestinale Entstehung des Indikans Berücksichtigung. Der Inhalt der Handbuchdarstellungen läßt sich in einem Satz zusammenfassen: „Klinisch wertvoll ist der Nachweis des in der Leber aus Indol durch Anlagerung an Schwefelsäure entstehenden Indikans im Harn bei vermehrter Darmfäulnis“ (21). Dabei wird der Mitwirkung der Keimflora des Darmes, insbesondere der *E. coli* und *B. putrificus*, eine wesentliche Rolle zugesprochen (22). Im Widerspruch dazu stehen die in dem oben zitierten Handbuch und in der gleichen Abhandlung angeführten

Versuche von Wooldridge u. M., die eine unveränderte Indikanbildung bei mit Streptomycin und Glucuronlactat völlig keimfrei gemachten Darm nachweisen (l. c. 21 S. 9). Eine endogene Entstehung von Indol, der Vorstufe des Indikan, scheint besonders auf Grund dieser Versuche sehr wahrscheinlich. Damit gewinnen aber die Anschauungen Hoppe-Seylers eine neue experimentelle Grundlage, die durch unsere eigenen Beobachtungen noch erweitert werden kann. Denn, wie aus Tabelle 1 hervorgeht (siehe Anhang), zeigen die Träger von Magenkarzinomen wider Erwarten eine häufigere und höhere Indikanurie, als die Patienten mit Darmkarzinom. Dieser Umstand widerspricht ebenfalls einer alleinigen Entstehung des Indikans durch Fäulnisprozesse im Darm. Denn gerade bei Darmkarzinomen wäre eine hohe Indikanurie mit größerer Wahrscheinlichkeit zu erwarten als beim Magenkarzinom. In gleicher Richtung gehen die Erhebungen bei chronischen Gastritiden, deren Chronizität eine abnorme Darmflora und damit eine abnorme Indol-Indikanbildung begünstigen müßte. Auch hier konnten keine ausgesprochenen Indikanurien nachgewiesen werden.

Aus allem ergibt sich, daß zwar keine strenge, d. h. 1:1-Koppelung zwischen Indikanurie und besonders der Manifestation von Magenkarzinomen besteht, daß aber andererseits die Koppelung zu eng ist, um zufallsbedingt zu sein. Bei dieser Folgerung erhebt sich sofort die Frage nach der Kausalrelation: Gehört die Indikanurie als wesentlicher Teilvorgang der Genese eines Magen-Darmkarzinoms in die Kausalkette der Erkrankung oder handelt es sich lediglich um ein Folgesymptom der gestörten Darmfunktion bei schon manifester Erkrankung? Die Entscheidung dieser Frage ist selbstverständlich auf Grund des hier vorgelegten Materials nicht möglich. Der Diskussionspunkt, der die metabolische Indikanurie Hoppe-Seylers wieder in den Vordergrund der Problemstellung weiterer Untersuchungsreihen bringen müßte, wurde bereits oben abgehandelt; doch scheinen im Zusammenhang mit der endogenen Indikanurie und dem möglichen Kausalzusammenhang zwischen Indol-Indoxylschwefelsäurebildung bzw. Tryptophanstoffwechsel einige experimentelle Untersuchungen erwähnenswert, die leider bis jetzt nicht weiter verfolgt worden sind. Es handelt sich dabei um Versuche von Carrel (23), der gezeigt hatte, daß durch Zusatz von Indol zu embryonalem Zellmaterial bei Hühnern rasch wachsende Sarkome erzeugt werden können. Weiterhin hat Büngeler (23) dargelegt, daß das aus Tryptophan im Eiweiß-Stoffwechsel des Menschen entstehende Indol bei chronischer Zufuhr bei Mäusen vom achten Monat der Behandlung an in 17,5% der Tiere geschwulstförmige Wucherungen der blutbildenden Organe, darunter echte myeloische Leukämien und Lymphosarkome zu erzeugen in der Lage ist. Wenn diese Untersuchungen auch bis jetzt nicht weiter fortgeführt wurden, so scheint der Zusammenhang zwischen Indolbildung und Geschwulstentstehung durch sie auch bei Menschen mindestens möglich gemacht.

Tabelle 1

Ausfall der GR bei 304 Patienten nach Krankheitsgruppen geordnet

(Erläuterungen siehe Seite 8)

Magenkarzinom:

Nr.	Ext.	Nr.	Ext.
165 Magenkarzinom	1.90	103 Magenkarzinom	0.66
166 Magenkarzinom	1.90	111 Magenkarzinom	0.65
20 Magenkarzinom inoperabel	1.70	132 Magenkarzinom	0.65
25 Magenkarzinom	1.50	121 Magenkarzinom	0.55
36 Magenkarzinom	1.30	11 Magenkarzinom	0.54
194 Magenkarzinom	1.25	53 Magenkarzinom	0.52
85 Magenkarzinom	1.10	35 Magenkarzinom	0.46
5 Magenkarzinom	1.00	228 Magenkarzinom	0.44
143 Magenkarzinom	1.00	57 Magenkarzinom	0.42
258 Magenkarzin.-Metastasen	1.00	61 Magenkarzinom	0.20
89 Magenkarzinom	0.88	62 Magenkarzinom	0.20
109 Magenkarzinom	0.83	29 Magenkarzinom	0.06
99 Magenkarzinom	0.70	101 Magenkarzinom	0.06

Darmkarzinom:

6 Rectumkarzinom	2.00	54 Rectumkarzinom	0.43
33 Rectumkarzinom	1.40	105 Rectumkarzinom	0.40
127 Rectumkarzinom	1.40	27 Colonkarzinom	0.38
8 Rectumkarzinom	1.00	63 Rectumkarzinom	0.33
9 Dickdarmkarzinom	1.00	40 Rectumkarzinom	0.32
34 Rectumkarzinom	0.90	60 Rectumkarzinom	0.32
122 Rectumkarzinom	0.80	41 Rectumkarzinom	0.29
84 Rectumkarzinom	0.78	4 Descendenskarzinom	0.18
55 Rectumkarzinom	0.55	32 Rectumkarzinom	0.18
10 Darmkarzinom	0.52	28 Colonkarzinom	0.11

Andere Karzinome:

12 Bronchialkarzinom	2.00	38 Mammakarzinom metastas.	0.40
15 Mammakarzinom metastas.	1.70	80 Ovarialkarzinom metastas.	0.40
26 Gallenblasenkarzinom	1.50	59 Portiokarzinom metastas.	0.40
73 Oesophaguskarzinom	1.20	18 Bronchialkarzinom	0.35
88 Bronchialkarzinom	0.82	94 Lungenkarzinom metastas.	0.32
7 Prostatakarzinom	0.55	91 Bronchialkarzinom	0.30
71 Genitalkarzinom metastas.	0.52	216 Bronchialkarzinom	0.22
43 Bronchialkarzinom	0.43	42 Mammakarzinom	0.20
49 Bronchialkarzinom	0.40	50 Oesophaguskarzinom	0.17

Entzündliche Darmerkrankungen:

264 Enterocolitis	1.20	66 Appendicitis	0.45
202 Proktitis	0.88	21 Appendicitis acuta	0.35
30 Appendicitis perf.	0.48		

Ulcera ventr. et duodeni, Gastritis:

128 Gastritis chron.	0.96	201 Gastritis, Lüngentbc.	0.40
92 Ulcus duodeni	0.78	76 Ulcus ventr.	0.40
240 Gastritis anacida	0.59	114 Ulcus ventr.	0.40
277 Ulcus duodeni	0.58	252 Gastritis	0.39
280 Zust. n. Magenresektion	0.56	75 Subchron. Gastritis	0.38
45 Gastritis	0.47	278 Ulcus duodeni	0.26
191 Gastritis chron.	0.44	96 Ulcus duodeni	0.20
77 Ulcus duodeni	0.42	145 Chron. Ulcus ventr.	0.16
206 Gastritis	0.41	247 Ulcus ventr.	0.13

Ohne Befund:

259 o. B.	0.45	248 o. B.	0.34
-----------	------	-----------	------

Erkrankungen des Herzens und Kreislaufes:

179 Herzinsuff., Myocardschad.	1.80	97 Mitralklappen	0.50
47 Herzinsuffizienz	1.50	107 Herzinfarkt	0.48
221 Schwere Herzinsuffizienz	1.40	272 Arteriosklerose	0.47
242 Rechtsherzinsuffizienz	1.35	301 Zust. n. Herzinfarkt	0.43
215 Herzinfarkt	1.10	295 Angina pectoris	0.41
98 Herzinsuffizienz	1.06	209 Herzinsuffizienz	0.41
224 Dekompens. Hypertonie	0.97	118 Herzinsuffizienz	0.40
303 Herzinsuffizienz	0.94	82 Myocardschaden	0.40
223 Rechtsherzinsuffizienz	0.93	232 Herzinsuff., Bronchiektasen	0.42
147 Dekompens. Hypertonie	0.92	281 Herzinsuffizienz	0.42
230 Zust. n. Herzinfarkt	0.89	226 Schwere Herzinsuffizienz	0.37
190 Zust. n. Herzinfarkt	0.86	207 Herzinfarkt	0.35
104 Herzinsuff., Asthma bronch.	0.74	210 Rechtsherzinsuffizienz	0.33
251 Rechtsherzinsuffizienz	0.72	87 Herzinfarkt	0.32
146 Coronarsklerose	0.70	246 Endocarditis	0.32
249 Herzinsuff., Stauungsgastrit.	0.70	192 Herzinsuffizienz	0.29
119 Herzinsuffizienz	0.68	231 Herzinfarkt	0.29
148 Herzinsuffizienz	0.68	200 Herzinsuffizienz	0.26
220 Herzinfarkt	0.67	17 Mitralklappen	0.25
130 Herzinsuffizienz	0.65	52 Stenocardie	0.25
193 Rechtsherzinsuffizienz	0.61	296 Hypertonie	0.25
124 Herzinsuffizienz	0.61	189 Herzinsuff., Coronarinsuff.	0.24
150 Rechtsherzinsuffizienz,		267 Mitralklappen, Ischias	0.21
Lungenembolie	0.54	268 Mitralklappen	0.21
169 Herzinsuffizienz, Coronar-		106 Herzinsuffizienz	0.20
sclerose, Diabetes	0.53	199 Herzinsuffizienz	0.18
214 Lungeninfarkt, Herzinsuff.	0.52	197 Angeb. Herzvitium	0.18
198 Herzinsuffizienz	0.51	212 Dekompens. Hypertonie	0.12
83 Herzinsuffizienz	0.50	250 Hypertonie, Apoplexie	0.11
205 Coronarsklerose, Herzinsuf-			
fizienz	0.50		

Erkrankungen der Atmungsorgane:

254 Asthma bronchiale	1.00	266 Chron. Bronchitis, Diabetes	0.40
110 Asthm. Emphysebronchitis	0.95	95 Bronchiektasen	0.40
219 Pneumonie	0.61	120 Pneumonie	0.37
108 Pleuritis exsudativa	0.58	269 Chron. Bronchopneumonie	0.30
113 Pneumonie	0.53	86 Pleuropneumonie	0.28
290 Pleuritis exsudativa	0.52	131 Pneumonie	0.24
13 Asthma bronchiale	0.50	74 Bronchopneumonie	0.20
112 Pleuritis exsudat.	0.50	279 Tbc.	0.09
293 Zust. n. Lobektomie	0.49	116 Pneumonie	0.06
276 Emphysem	0.44		

Frakturen, Luxationen, Kontusionen:

67 Humerusschaftfraktur	0.40	58 Schulterprellung	0.18
65 Oberschenkelkontusion	0.36	56 Unterschenkelfraktur	0.18
31 Thoraxkontusion	0.36	24 Ellbogenfraktur	0.14
64 Humerusfraktur	0.33	23 Schenkelhalsfraktur	0.10

Diabetes:

234 Diabetes, Tbc.	0.76	177 Diabetes	0.29
186 Diab., Herzinsuff., Ödeme	0.68	282 Diabetes, Tbc.	0.29
236 Diabetes, Tbc.	0.56	135 Diabetes	0.29
134 Diabetes, Hypertonie	0.54	168 Diabetes, Hypertonie	0.27
299 Diabetes	0.49	185 Diabetes, Coronarsklerose,	
172 Diabetes	0.49	Herzinsuff., Spondylosis	0.27
160 Diabetes, Hypertonie	0.47	133 Diabetes	0.26
243 Diabetes	0.44	100 Diabetes, Herzinsuff.	0.25
159 Diabetes, Hypertonie	0.44	153 Diabetes	0.25
161 Diabetes	0.45	139 Diabetes	0.24
175 Diabetes	0.43	237 Diabetes, Tbc.	0.23
176 Diabetes, Ulcus cruris	0.42	151 Diabetes	0.22
149 Diabetes	0.40	181 Diabetes	0.21
180 Diabetes	0.39	187 Diabetes	0.20
137 Diabetes	0.39	283 Diabetes	0.20
182 Diabetes, Hyperthyreose	0.38	19 Diabetes, Neuritis	0.20
297 Diabetes	0.36	158 Diabetes	0.20
157 Diabetes	0.36	244 Diabetes	0.19
136 Diabetes	0.34	164 Diabetes	0.19
174 Diabetes	0.34	167 Diabetes	0.18
138 Diabetes	0.34	162 Diabetes	0.18
238 Diabetes, Tbc.	0.34	141 Diabetes, Tbc.	0.18

Diabetes (Fortsetzung):

178 Diabetes, Mastdarmfistel	0.34	154 Diabetes, Tbc.	0.18
170 Diabetes	0.33	183 Diabetes	0.18
173 Diabetes	0.33	239 Diabetes, Tbc.	0.18
152 Diabetes	0.32	285 Diabetes	0.17
235 Diabetes, Tbc.	0.32	298 Diabetes	0.15
156 Diabetes	0.31	140 Diabetes, Tbc.	0.15
184 Diabetes	0.30	155 Diabetes, Tbc.	0.14
163 Diabetes	0.30	284 Diabetes	0.10

Erkrankungen der Knochen und Gelenke:

288 Spondylitis tbc.	0.70	126 Arthrosis deformans	0.48
256 Spondylitis tbc.	0.60	208 Spondylosis def.	0.25
287 Polyarthrits	0.52	274 Arthrosis def.	0.18

Vergiftungen:

271 Tablettenintoxikation	0.78	72 Tablettenvergiftung	0.18
68 Tablettenintoxikation	0.22	289 CO-Vergiftung	0.11

Erkrankungen des endocrinen Systems:

294 Hypothyreose	0.60	233 Morb. Cushing,	
292 Endocrine Fettsucht	0.57	Lungenembolie	0.39
81 Hypothyreose	0.52	286 Hyperthyreose	0.38
265 Hyperthyreose	0.48	129 Thyreotoxikose	0.32
255 Endocrine Fettsucht	0.45	291 Hyperthyreose	0.25
142 Thyreotoxikose	0.40	222 NNR-Insuff.	0.19

Erkrankungen der Gallenwege:

260 Cholecystopathie	0.85	78 Hepatopathie	0.30
241 Leberzirrhose	0.74	196 Leberzirrhose	0.28
16 Cholangitis	0.57	257 Leberdystrophie	0.28
203 Leberzirrhose	0.54	117 Gallengangsverschl. ikterus	0.22
93 Leberzirrhose	0.32		

Blutkrankheiten:

263 Anaemie unklarer Genese	0.49	211 Panmyelopathie	0.35
14 Lymph. Leukämie	0.45		

Vegetative Dystonien:

262 Vegetative Dyst.	0.52	217 Veget. Dyst., Hyperthyreose	0.26
70 Vegetative Dyst.	0.40	79 Vegetative Dyst.	0.25
39 Vegetative Dyst.	0.37		

Andere Erkrankungen:

304 Nephrosklerose, Apoplexie	1.20	171 Periph. Durchblutungs-	
2 Schweißdrüsenabszef	0.75	störungen, Diabetes, Hyper-	
48 Leberlues, Pylorusstenose	0.72	tonie	0.20
275 Periph. Durchblutungs-		3 Schußverletzung	0.18
störungen	0.67	69 Thrombophlebitis	0.18
37 Comm. cerebri	0.52	46 Schulterneuralgie	0.12
144 Zust. n. Meningoenceph.	0.48	188 Osteomyelitis,	
229 Meningitis tuberculosa	0.47	Nephrosklerose	0.11
51 Fokaltoxikose	0.42	300 Prostatahyperthrophie	0.04
125 Zust. n. Meningoenceph.	0.42	227 Nephritis	0.62
218 Paralyt. Ileus	0.39	270 Akute Nephritis	0.61
245 Lawrence Biedl-Moon	0.38	253 Nephritis	0.56
90 Ischias	0.37	195 Nierenkolik	0.48
102 Periph. Durchblutungs-		204 Nephritis	0.42
störungen	0.32	225 Nephritis	0.37
273 Klimakterische Beschwerden	0.32	213 Nephrose	0.32
1 Ovarialzyste	0.30	115 Chron. Nephritis	0.10
261 Lymphadenitis colli	0.28	123 Sarkometastasen	0.38
22 Comm. cerebri	0.23	44 Unterkiefersarkom	0.35
302 Eitrige Sinusitis	0.23		

Literaturverzeichnis

- 1) **Kreifel, H.**, Dissertation, Erlangen 1956 (Manuskript).
- 2) **Kögl, F. und Erleben, H.**, Z. physiol. Chem., **258**, 57 (1939).
- 3) **Kögl, F. und Erleben, H.**, ibid. **261**, 154 (1939).
- 4) **Kögl, F. und Erleben, H.**, ibid. **263**, 107 (1940).
- 5) **Kögl, F. und Erleben, H.**, ibid. **264**, 108 (1940).
- 6) **Hoppe-Seyler, Thierfelder**, Handbuch der physiol. und pathologisch-chemischen Analyse, Bd. 5, S. 697, Berlin 1953.
- 7) **Abderhalden, E.**, Abwehrfermente, Dresden und Leipzig 1944.
- 8) **Lugg, J. W. H.**, Biochem. J. **31**, 1422 (1937).
- 9) **Landois-Rosemann**, Physiologie des Menschen, S. 352 ff.; München 1950.
- 10) **Hoppe-Seyler, Thierfelder**, Handbuch der physiol. und pathologisch-chemischen Analyse, Bd. 5, S. 82 ff; Berlin 1953.
- 11) **Hoppe-Seyler, Thierfelder**, ibid. S. 186 ff.
- 12) **Lustig, B. und Tüchler, K.**, Biochem. J. **289**, 143.
- 13) **Böhm**, Biochem. J. **290**, 137 (1937).
- 14) **Baar, G.**, Indikanurie, Berlin und Wien 1912.
- 15) **Baar, G.**, Die Indikanämie, Berlin und Wien 1922.
- 16) **Frenkel, K. und Franco, R.**, Arch. f. Verdauungskrankheiten, Bd. IX, H. 4.
- 17) **Becher, E.**, Kli. Wo. **1937 I**, 145.
- 18) **Becher, E.**, Ergebn. ges. Med. **18**, 485 ff. (1933).
- 19) **Becher, E.**, Med. Welt **1931 I**, 873.
- 20) **Wiesener**, Arch. d. Kinderheilkunde **141**, (1951), 2:85.
- 21) Handbuch der inneren Medizin, Bd. III/2, S. 7; Berlin 1953.
- 22) **Flaschenträger-Lehnartz**, Physiologische Chemie, Der Stoffwechsel S. 189.
- 23) Zitiert n. **Bauer, K. H.**, Das Krebsproblem, S. 282; Berlin 1949.

Lebenslauf.

Am 4. November 1925 wurde ich als Sohn des Betriebsleiters Raimund Ruhl und seiner Ehefrau Elisabeth Ruhl, geb. Taubner, in Nürnberg geboren. Von 1932 bis 1937 besuchte ich in Nürnberg die Volksschule und von 1937 bis zu meiner Einberufung zur Wehrmacht im Jahre 1944 die Oberschule für Jungen.

Nach Kriegsdienst bei der Gebirgstruppe von Juni 1944 bis Kriegsende und sechswöchiger Gefangenschaft praktizierte ich von 1945 bis 1947 als Apotheker und legte 1947 in München die pharmazeutische Vorprüfung ab. 1946 besuchte ich an der Universität München einen Förderungskurs.

Im Jahre 1948 begann ich an der Universität Erlangen das Pharmaziestudium und bestand dort 1951 die pharmazeutische Staatsprüfung.

Nach Abschluß des Pharmaziestudiums studierte ich in Erlangen Medizin und bestand dort 1952 die ärztliche Vorprüfung. Von den klinischen Semestern studierte ich zwei in Innsbruck und die letzten drei in Erlangen, wo ich im Sommersemester 1955 die ärztliche Staatsprüfung bestand.

Von November 1955 bis Februar 1956 war ich als Pflichtassistent am Cnopfschen Kinderspital in Nürnberg tätig. Am 12. Mai 1956 heiratete ich die Apothekerin Elisabeth Sparer. Derzeit arbeite ich als Pflichtassistent an der Ersten medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg.

Karl Ruhl.

Herrn Medizinaldirektor Prof. Dr. med. habil. D. J a h n danke ich ergebenst für die freundliche Überlassung des Themas und die Überlassung des Referates.

Herrn Dr. med. J. H i l l e r möchte ich an dieser Stelle für die vielseitigen Anregungen bei der Ausführung dieser Arbeit herzlich danken.

Karl Ruhl.

